FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 6

CONTRIBUTION A L'ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES DERIVES DE LA SERIE VALERIANIQUE

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté
de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

21 DECEMBRE 1956

PAR

Madame SELBMANN, née DELAGNES

née le 20 Janvier 1932, à Marseille

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Université)

Examinateurs de la Thèse : MM. DELPHAUT, *Président.*
DUMAZERT, PELLISSIER, BERNARD — *Assesseurs*

LIBRAIRIE - PAPETERIE DU FORUM
A. MASSABOT
8, Place du Forum -- ARLES-SUR-RHONE

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES DERIVES DE LA SERIE VALERIANIQUE

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté
de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

21 DECEMBRE 1956

PAR

Madame SELBMANN, née DELAGNES
née le 20 Janvier 1932, à Marseille

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Université)

Examinateurs de la Thèse : MM. DELPHAUT, *Président.*
DUMAZERT, PELLISSIER, BERNARD — *Assesseurs*

LIBRAIRIE - PAPETERIE DU FORUM
A. MASSABOT
8, Place du Forum -- ARLES-SUR-RHONE

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN *Assesseur* : J. DELPHAUT

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, MONGES

Professeurs

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologie	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie Médicale	DERRIEN
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique Dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obsetétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoloige	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER

Parasitologie	RANQUE
Pathologie Interne	AUDIER
Pathologie chirurgicale	N...
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Stomatologie	MARONNEAUD
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX
Professeur sans chaire	DONNET

Maîtres de Conférences Agrégés

MM.	BERNARD Pierre	MM.	GREBUS
	BOURRET		LISSITZKY
	DEPIEDS		MERCIER J.
	DESNATI		MOURGUE
	GAMBARELLI		PASTOR
	TAMALET		PAYAN

Agrégés en exercices

MM.	APPAIX	MM.	METRAS
	BERNARD René		MONGES H.
	CHARPIN		MOUREN
	CHAUVIN		OLLIVIER
	CREMIEUX		ORSINI
	DEVIN		OURGAUD
	GRANJON		PAOLI
	LAVAL		RAYBAUD
			SERMENT

Agrégés libres

MM.	BERTHIER	MM.	IMBERT
	DOR		LAMY
	FIGARELLA		LENA
	HENRY		VAGUE

Chargés des fonctions de Maîtres de Conférences

Histologie	M. STAHL
Hygiène et Médecine Sociale	M. GEVAUDAN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547010_0007

A JEAN,

A MON PERE,

A MA MERE,

A MA GRAND'MERE,

A MON BEAU-PERE,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur J. DELPHAUT,

Assesseur au Doyen,

Pharmacien Chef des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a inspiré mon sujet de thèse et qui m'a aidé et guidé de toute son autorité au cours de ce travail.

Sa bonté et sa bienveillance n'ont d'égale que sa science.

Qu'il trouve ici l'expression de mes sentiments de profonde gratitude et de respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur C. DUMAZERT,

Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir examiner et juger ce travail.

Je lui en exprime tous mes sentiments de profonde déférence.

A Monsieur le Professeur F. PELLISSIER,

Qui s'est intéressé à cette étude, qu'il a bien voulu juger. Je lui suis infiniment reconnaissante des conseils si éclairés qu'il m'a toujours prodigués et de l'aide qu'il m'a apportée.

Je lui adresse ici l'expression de ma sincère et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur agrégé P. BERNARD,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Je l'en remercie. Qu'il soit assuré de ma vive reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille.

A mes camarades du Laboratoire de Pharmacie Galénique :

M.M. A. GREGOIRE,
M. LANZA,
Mlle M. J. LENCI
et M. A. KOCH, garçon de Laboratoire.

En remerciement de leurs conseils et de leur collaboration.

CONTRIBUTIONS A L'ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES CONSTITUANTS DE LA SERIE VALERIANIQUE

PLAN

Introduction .....

1re Partie : Les corps étudiés : chimie et pharmacologie .....

2me Partie : Etude Pharmacodynamique

a) expériences de toxicité .....

b) expériences sur l'intestin isolé .....

c) action sur les mouvements spontanés de la souris blanche .....

d) expérience sur le chien chloralosé

3me Partie : Conclusions. .....

INTRODUCTION

Le but de notre travail a été d'étudier dans certains domaines, l'activité expérimentale de corps chimiques appartenant à la série valérianique.

Nous n'avons pas l'intention de discuter de l'activité de la valériane contreversée dans les traités classiques : il ne semble pas que l'on puisse rapporter sûrement à tel ou tel de ses constituants les propriétés que possède cette plante.

Cependant on utilise l'acide valérianique et ecrtains de ses dérivés sous formes diverses, préparations galéniques de plantes stabilisées, valérianates métalliques et d'alcaloïdes, esters (iso-valérianate de Bornyle).

Les produits que nous avons étudiés, sauf les acides valérianiques et l'ester bornylique ne sont pas habituellement retirés de la valériane. Nous avons cependant essayé de nous rendre compte si certains ne possèdaient pas certaines propriétés de cette dernière, et c'est ainsi que nous avons réalisé une véritable étude pharmcodynamique en comparant sur certains tests choisis, des corps dont la formule chimique variait peu de l'un à l'autre, et qui tous appartenaient à la série de cet acide. La présence dans cette série de l'iso-valérianate de bornyle (bornyval) sert de lien avec la valeriane.

PREMIERE PARTIE

LES CORPS ETUDIES
CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

Nous avons pu réunir et essayer les sept dérivés suivants :

— acide valérianique normal $CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - COOH$

— acide isovalérianique $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!> CH_2 - CH_2 - COOH$

— aldéhyde isovalérianique $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!> CH_2 - CH_2 - CHO$

— acide alpha-aminovalérianique (d — l — norvaline) $CH_3 - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - COOH$

— acide alpha amino iso valérianique (l + valine) $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!> CH_2 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - COOH$

— acide gamma amino valérianique $CH_3 - \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - CH_2 - COOH$

— iso-valérianate de bornyle $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!> CH - CH_2 - COO - C_{10}\ H_{17}$

ACIDE VALERIANIQUE

Le Codex indique que l'acide valérianique ou valérique est un mélange des deux isomères :

— l'acide iso-valérianique ou acide iso-propyl-acétique optiquement inactif : $(CH_3)_2 - CH - CH_2 - COOH$

— et l'acide métyl éthyl acétique :
$CH_3 - (CH_2)_2 - CH_2 - COOH$, dextrogyre.

Les proportions de ces deux acides varient avec l'origine ; en général l'acide iso-valérianique est prédominant.

Nous avons utilisé un acide valérianique technique (fourni par les laboratoires B.L.B. — Paris).

L'ACIDE ISO-VALERIANIQUE

L'acide iso-valérianique est un liquide à odeur valérianique qui nous a été fourni par la firme E. MERCK de DARMSTADT.

Comme le précédent, nous l'avons utilisé sous forme de valérianate en le neutralisant avec les quantités déterminées de soude (signalons à titre d'exemple que nous avons ajouté 17,8 ml de NaOH 2N à 4 ml. de cet acide porté à 50 ml de solution par apport d'eau distillée, nous avons ainsi obtenu un solute d'iso-valérianate de sodium à 10 %).

L'ALDEHYDE VALERIANIQUE OU ISO-VALERALDEHYDE

Nous a été fournie par the British Drug House (T.D.) C'est un liquide légèrement huileux, d'odeur aromatique légèrement âcre. Elle a uen réaction neutre. Très peu soluble dans l'eau, nous l'avons utilisée de la façon suivante :

— 1 g. dissout dans 1 ml. d'alcool à 100° et porté à

10 ml. avec du soluté physiologique. En agitant fortement on obtient une émulsion à utiliser extemporanément.

VALINE et NOR-VALINE

Sont des corps cristallisés, blancs.

Nous sommes arrivés à réaliser des solutions dans le soluté physiologique à la concentration maxima de 6 %. Les solutions sont sensiblement neutres. Nous l'avons neutralisé à pH 7 au papier par de la NaOH. Ces deux corps proviennent des laboratoires Hoffmann La Roche — Paris.

L'ACIDE GAMMA AMINO-VALERIANIQUE

A été préparé par le Professeur DUMAZERT ; c'est un produit cristallisé, blanc, dont nous avons fait facilement des solutions à 10 % dans le soluté physiologique.

La solution est légèrement acide — pH = 5,6.

L'ISO VALERIANATE DE BORNYLE

Est un liquide huileux, insoluble dans l'eau. Nous l'avons utilisé comme l'aldéhyde valérianique. Il nous a été fourni par les Laboratoires B.L.B. Paris.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

1°) EXPERIENCES DE TOXICITÉ

Les premières expériences à réaliser dans une étude pharmacodynamique sont des expériences de toxicité. Elles permettent de fixer approximativement les doses pouvant être utilisées ultérieurement.

Les corps que nous allons étudier sont peu toxiques. Cependant il nous a paru intéressant de voir s'il n'y avait pas entre eux quelques différences appréciables dans ce domaine. Nous avons utilisé comme animaux d'expérience le poisson et la souris blanche.

a) **Essais réalisés sur le poisson**

L'animal d'expérience est le Gambusia Holbrocki, petit poisson d'eau douce vivipare, d'environ 100 à 150 mg. Les animaux ont été placés isolément dans de petits béchers contenant 20 ml. de la solution de nos produits, les petits récipients sont placés dans une cuve photographique (à l'obscurité à T° = 18° — 20°) et baignent dans l'eau distillée ; 24 h. après, nous relevons des animaux morts.

Nous n'avons pas pu réaliser ces expériences avec l'aldéhyde iso-valérianique et le valerianate de bornyle à cause de leur trop faibles solubilités. De plus, nous donnons deux rubriques pour l'iso-valérianate et le valérianate, l'une ayant trait au produit non neutralisé

(alcalin — pH 9), et l'autre avec la solution neutralisée, c'est-à-dire ramenée à pH 7 au moment de l'emploi.

Voici les résultats résumés sous forme de tableau.

Tableau n° 1

Concentration de la solution p. 100	Nombre de poissons en expérience	NOMBRE DE POISSONS MORTS						
		VALERIANATE		ISO-VALER.		NOR VALINE	VALINE	ACIDE GAMMA AMINO-VALERIANIQUE
		non neutralisé	neutralisé	non neutralisé	neutralisé			
0,5	5	0		0		0	0	0
0,75	15	7	0	5	0	0	0	0
1	15	11	0	9	0	0	5	0

Conclusion :

Ces expériences ne présentent pas une précision absolue car de nombreux facteurs, en particulier ceux ayant trait au pH peuvent être une source d'erreur ; nous constatons que valerianate et iso-valerianate non neutralisés sont les plus toxiques, mais ceci s'explique peut être par le caractère alcalin de ces solutions.

b) **Essais réalisés sur la souris blanche**

Les animaux provenant d'une même souche ont reçu nos produits en solution neutralisée à concentration de 4, 6 ou 10 %. Ces essais n'ont pas eu pour but essentiel la recherche véritable de la toxicité qui est faible et nécessiterait l'administration de volume trop élevé de nos solutions, vue la solubilité limite ces corps.

1) **Essais réalisés en utilisant la voie I.V.**

Tous nos produits sauf l'aldéhyde iso-valérianique ont été injectés dans la veine de la queue de la souris, sous la forme de solution neutralisée à 4 %. Le tableau n° 2 résume les résultats obtenus.

Tableau n° 2

Voie intra-veineuse — Solution à 4 %

Doses en cg par 100 g	*nombre de souris*	*résultats (mort)*	
5	6	1	ac. gamma amino-valérianique
5	6	0	valérianate
5	6	1	iso-valérianate
5	6	0	valine
5	6	0	nor-valine

Il montre essentiellement la faible nocivité de ces corps.

2) **Essais réalisés en utilisant la voie sous-cutanée**

Nos expériences n'ont été réalisées que dans le but de nous rendre compte, pour d'autres essais, de la nocivité de ces dérivés.

Nous avons utilisé les solutions à 10 ou à 6 %. Le tableau n° 3 résume les résultats obtenus avec les doses de 20 à 25 cg. qui sont celles que nous avons utilisées le plus fréquemment pour les expériences que nous rapporterons plus loin.

Tableau n° 3

Voie sous-cutanée — Solution à 5 %

Doses en cg. p. 100 g.	*Nombre de souris*	*Résultats (mort)*	%
VALERIANATE DE SOUDE			
20	20	2	
25	12	0	10 %
ACIDE GAMMA AMINO VALERIANIQUE			
20	20	1	
25	12	0	5 %
VALINE			
20	20	3	
25	12	0	15 %
ALDEHYDE VALERIANIQUE			
20	20	3	15 %
25	12	3	25 %
VALERIANATE DE BORNYLE			
20	20	1	5 %
25	12	2	16 %

Nous constatons que la mortalité est faible, seule pour l'aldéhyde valérianique et le bornyval, elle est supérieure à la précision expérimentale et dépasse le taux d'erreur admis pour cette technique.

3) Nous pouvons rapporter ici, en fin des études sur la toxicité les doses maxima que nous avons administrées au cours des expériences effectives sur le chien chloralosé — voie I.V. — solution à 5 ou 10 %.

Valérianate de Na = 10 cg. p.K.

Acide gamma amino-valérianique = 12 cg. p.K.

Valine = 25 cg. p.K.

Iso-valérianate = 45 cg. p.K.

Pour la valéraldéhyde, comme nous le mentionnons, elle paraît plus toxique dans ces conditions.

Il est probable que pour les deux premiers, les chiffres rapportés sont assez loin des doses toxiques. Nous n'avons pas jugé utile de poursuivre dans cette voie des expériences qui nous paraissent sans grand intérêt.

2° ACTION SUR L'INTESTIN ISOLE

Nos dérivés furent essayés sur l'intestin isolé de rat blanc, et sur l'intestin isolé de lapin, soit seuls, soit associés au Cl 2Ba, à la pilocarpine et l'acecoline (produits qui provoquent un spasme) en actions curative et préventive.

La technique utilisée est classique.

Les solutions de produits sont au titre de 10 %, sauf pour les valines, de titre 4 à 5 %. Les doses ajoutées aux 100 cm^3 de liquide de Tyrode varient entre 0,5 et 5 cm^3, et les concentrations de 5/10.000 à 5/1.000 chaque dose est en général répétée 2 à 3 fois sur des fragments différents — ceux-ci une fois lavés pouvant resservir à nouveau une ou deux fois.

Les modifications apportées par les médicaments sur les mouvements intestinaux sont essentiellement de deux ordres :

1°) diminution ou augmentation de l'amplitude des mouvements ;

2°) élévation ou baisse du tonus de cet organe.

Ces phénomènes sont plus ou moins immédiats et durables.

Pour rechercher les propriétés spasmolytiques de ces produits, on provoquera un spasme, de nature nerveuse par l'acécoline, la pilocarpine, de nature musculaire par le Cl 2Ba.

La solution de produit est injectée dans le récipient contenant le fragment d'intestin, soit avant l'agent spasmogène (action préventive) soit au maximum de la contraction (action curative).

Nous avons utilisé des intestins isolés de rats blancs. Les animaux sont à jeûn depuis 24 heures. On prélève

des fragments de duodeno-jejunum de 1 cm de long environ qu'on adapte sur l'appareil et on enregistre les mouvements sur un cylindre selon la méthode classique.

Nous avons réalisé, ensuite un nombre d'expériences moins élevé avec l'intestin isolé de lapin, dans les mêmes conditions que précédemment.

Dans l'ensemble, nous avons obtenu les résultats suivants :

1) **Rat blanc**

D'une façon générale, les produits étudiés ne possèdent pas de propriétés pharmacodynamiques très marquées. Ils ne sont pas très actifs.

De cette série de corps se détache cependant l'aldéhyde valérianique qui présente seul et associé une action spasmolytique et antispasmodique nette. Citons ensuite l'acide valérianique dont l'action dépend du corps spasmogène (lente avec le Cl_2Ba — instantanée dans le cas de la pilocarpine — légère dans le cas de l'acecoline).

Les autres corps ne sont pas spasmolytiques. Nous avons même observé avec la norvaline une augmentation du tonus et de l'amplitude des mouvements dès les plus faibles doses. En association avec les spasmogènes elle conserve son action propre.

2) **Lapin**

L'acide valérianique et l'acide gamma-amino-valérianique ont été essayés d'abord associés.

Nous obtenons à peu près les mêmes résultats qu'avec l'intestin isolé de rat blanc.

INTESTINS ISOLES DE RAT

Acide Valérianique — solution à 10 % neutre

1) **Seul**

1/1000 : 1 fragment
aucune action

2/1000 : 1 fragment
léger spasme immédiat, très rapide retour à la normale

3/1000 : 1 fragment
même légère augmentation du tonus — retour à la normale
aucune action sur l'amplitude des mouvements

4/1000 : 2 fragments
spasme immédiat plus net sur un fragment
augmentation légère du tonus — une fois

5/1000 : 2 fragments
spasme immédiat, puis retour progressif à la normale
l'amplitude des mouvements semble diminuée

2) **en association** — action curative : le produit est administré au maximum du spasme

Pilocarpine — solution à 1/1000° — 0,75 cm^3

4/1000 : 1 fragment
action spasmolytique marquée — presque immédiate et progressive

5/1000 : 1 fragment
action spasmolytique encore plus nette et plus immédiate.

Acecoline — solution à 1/500° — 0,70 cm^3

5/1000 : 1 fragment
action spasmolytique légère et lente

10/1000: action plus nette et plus immédiate

Cl Ba — solution à 1 % — 1 cm³

4/1000 : 2 fragments
action spasmolytique progressive mais nette deux fois

5/1000 : 4 fragments
action spasmolytique d'abord progressive puis marquée trois fois
action plus progressive une fois
action préventive

Cl 2Ba — 1 % — 1 cm³

4/1000 : action antispasmodique assez nette

L'acide valérianique inhibe en partie l'action de 1 cm³ de Cl 2Ba.

Dans l'ensemble l'acide valérianique seul semble avoir une action assez inconstante sur le tonus.

On note une baisse de l'amplitude des mouvements pour une concentration de 5/1000°.

Cet acide présente une action spasmolytique presque instantanée dans le cas de la pilocarpine, plus progressive, mais très nette dans le cas du Cl 2Ba. Elle est plus légère et plus lente dans le cas de l'acecoline, il faut augmenter la dose pour l'obtenir totale.

Acide Iso-Valérianique

Expérimenté sous la forme de iso-valérianate de soude en solution à 10 % neutralisée.

1) **seul** — 13 expériences

1/1000 : 3 fragments
aucune modification

2/1000 : 2 fragments
léger spasme passager

3/1000 : 3 fragments
spasme immédiat, puis retour à la normale

4/1000 : 2 fragments
même phénomène
5/1000 : 3 fragments
même phénomène plus ou moins marqué.

2) **associé**

Cl 2Ba au 1/100°

a) action curative

3/1000 : aucune action antispasmodique
4/1000 : aucune action antispasmodique

b) action préventive

4/1000 : le Cl 2Ba conserve son action

Pilocarpine à 1/1000 — 0,7 cm^3

a) action curative

4/1000 : aucune action
5/1000 : aucune action

b) action préventive

5/1000 : l'isovalérianate ne modifie pas l'action de la pilocarpine
4/1000 : pas de modifications

Acecoline

a) action curative

5/1000 : pas d'action spasmolytique

b) action préventive

l'acecoline conserve son action

L'Isovalérianate seul provoque un léger spasme au moment de l'injection, à une concentration de 4 à 5 °/°° Associé il n'a aucune action antispasmodique.

Aldéhyde valérianique

L'aldéhyde valérianique comme nous l'avons déjà indiqué, est un liquide insoluble dans l'eau. Elle sera utilisée sous forme d'émulsion. On dissout 1 ml. de cette aldéhyde dans 1ml. d'alcool absolu.

On ramène le volume à 10 ml. avec de l'eau distillée. On agite ce mélange au moment de l'utilisation.

1) **Seul**

5/10.000 : 2 fragments
On note une légère chute du tonus

1/1000 : 3 bouts
chute notable du tonus avec diminution de l'amplitude des mouvements

2/1000 : 1 bout
chute brutale du tonus

2) **Associé**

Cl 2Ba au 1/100

a) curatif

5/10.000 : action spasmolytique légère

5/10.000 : action spasmolytique nette qui devient totale après ajout de 1,5 ml. d'aldéhyde

7,5/10.000 : 1 bout
chute brusque du spasme provoqué par le Cl 2Ba
reprise normale des mouvements

1/1000 : 3 bouts
action spasmolytique progressive et nette

b) préventif

5/10.000 : 3 fragments
Le Cl 2Ba ne manifeste pas son action

0,75/1.000 : 1 bout
action spasmolytique totale

1/1000 : 3 bouts
dans 2 cas l'aldéhyde supprime le spasme qu'aurait dû provoquer le Cl 2Ba
dans 1 cas, elle l'atténue considérablement

Pilocarpine au 1/1000

a) curatif

5/10.000 : 2 bouts
action spasmolytique très nette

1/1.000 : même phénomène, plus marqué encore.

b) préventif

5/10.000 : 1 bout
L'aldéhyde atténue considérablement le spasme provoqué par 1 ml. de pilocarpine

Acecoline

a) curatif

1/1.000 : 1 bout
action spasmolytique

b) préventif

: 1 bout
l'acécoline conserve en partie son action.

Valérianate de bornyle — solution à 10 %.

Comme l'aldéhyde valérianique, le valérianate de bornyle est un liquide insoluble dans l'eau. On l'utilise donc sous forme d'émulsion. Pour ceci, on ajoute à 1 g. de valérianate de bornyle, 1 cm^3 d'alcool et on complète à 10 cm^3 par de l'eau distillée. Avant chaque prélèvement d'une telle solution, on agite fortement.

1) **Seul**

0,5/1000 : 2 fragments
aucun effet notable

0,75/1000 : 2 fragments
On note un certain relâchement spontané de l'intestin avant toute action. Par le valérianate de bornyle, la chute se trouve accentuée sans aucun effet sur l'amplitude des mouvements pour un fragment en particulier

1/1.000 : 9 fragments
— 2 fragments = 0 effet
— 4 fragments = très légère chute du tonus
— 2 fragments = petite chute du tonus et diminution progressive de l'amplitude des mouvements
— 1 fragment = chute très nette du tonus sans modification d'amplitude

1,5/1.000 : 3 fragments
— 2 fragments : effet nul
— 1 fragment : chute très nette du tonus

2/1.000 : 3 fragments
— 2 fragments = (à noter que l'intestin ne répondait pas bien) petit effet simulant une légère chute
— 1 fragment sur intestin à grande amplitude de mouvements, chute très nette et très importante du tonus s'accompa-

gnant d'une diminution d'amplitude des mouvements allant jusqu'à l'arrêt

Ainsi le varélianate de bornyle possède une grande action sur l'intestin de rat : on obtient une chute nette du tonus, l'amplitude des mouvements ne semblant pas être très touchée.

Il faut signaler que dans toutes les diverses expériences où le valérianate de bornyle semble n'avoir aucune action, la qualité du tonus et l'amplitude des mouvements des intestins laissaient à désirer avant même toute action médicamenteuse.

2) **associé**

Cl_2 Ba 1 %

a) curatif

0,5/1.000 : l'intestin spasmé par Cl 2Ba est ramené plus rapidement que la normale à son tonus de base

b) préventif

1/1.000 : protection de l'intestin. Le chlorure de baryum ne produit qu'un spasme insignifiant

Acecoline 2 o/oo

a) curatif

1/1.000 : fait rapidement retomber le tonus de l'intestin spasmé

b) préventif

2/1.000 : diminution considérable du spasme dû à l'acécoline qui peu important et très éphémère fait place à une très rapide chute du tonus qui se prolonge au-delà de la ligne de base.

Le Valérianate de Bornyle se comporte donc comme un spasmolytique.

— **Acide gamma-amino-valérianique** — solution à 10 % — neutre.

1) **seul** — 6 expériences

1/1.000 : 1 fragment
aucune action

2/1.000 : 1 fragment
aucune action

4/1.000 : 2 fragments
aucune action

5/1.000 : 2 fragments
augmentation légère du tonus et du l'amplitude.

2) **associé**

action curative — 7 expériences
le produit est administré au maximum du spasme.

Pilocarpine à 1/1.000 — 0,75 cm^3

5/1.000 : très faible diminution du spasme qui peut être considérée comme normale

Acécoline au 1/500°

5/1.000 : 2 fragments d efaible amplitude
aucune action spasmolytique

10/1.000 : aucune action
différence avec l'acide valérianique

Cl 2Ba à 1/100 — 1 cm^3

3/1.000 : 1 fragment
effet nul

4/1.000 : 1 fragment
effet nul

5/1.000 : 2 fragments variés
aucune action spasmolytique
si on ajoute 2 cm³ de papaverine à 1 %
l'action spasmolytique est immédiate

Seul, l'acide gamma amino-valérianique semble avoir une action pharmacodynamique assez neutre.

Associé, ses propriétés spasmolytiques sont nulles même à une concentration de 5/1.000 et 10/1.000 avec acécoline.

— **Valine** — solution à % neutre — 19 expériences

1) **seule**

1/1.000 : 2 fragments moyens
aucune action

2/1.000 : 1 fragment
aucune action

3/1.000 : 2 fragments
aucune action bien nette

4/1.000 : 1 fragment moyen
spasme — avec augmentation du tonus et de l'amplitude des mouvements

5/1.000 : 1 fragment d'assez forte amplitude
augmentation du tonus, et de l'amplitude d'une façon assez marquée

2) **Associée**

Pilocarpine au 1/1.000° — 0,50 cm³

a) action curative — le produit est administré au maximum du spasme

1/1.000 : 1 fragment
aucune action spasmolytique

2/1.000 : 1 fragment
aucun effet

5/1.000 : 1 fragment
aucun effet

b) action préventive

2/1.000 : 1 fragment d'amplitude assez élevée
La valine n'atténue pas le spasme provoqué par la pilocarpine

5/1.000 : 1 fragment
La pilocarpine conserve son action

La valine seule, n'a pas d'action.

A une concentration de 5/1.000 on constate une augmentation du tonus et de l'amplitude avec un spasme immédiat (ce phénomène ne semble pas être très concluant).

Associée, la valine n'est en aucun cas spasmolytique ni antispasmodique.

Acécoline — solution au 1/500° — 0,5 cm³

a) action curative

5/1.000 aucune action spasmolytique

5/1.000 : action préventive — aucun effet

Cl 2Ba — solution à 1 % — 0,5 cm³

a) action curative

1/1.000 : 1 fragment
pas d'action spasmolytique

2/1.000 : 1 fragment moyen
aucune action

b) action préventive

2/1.000 : 2 fragments d'amplitude élevée
pas d'effet spasmolytique

3/1.000 : 1 fragment d'amplitude élevée
pas d'action

— **Nor-Valine** — solution à 10 % neutre — 24 expériences

1) **Seule** — 10 expériences

5/10.000 : 1 fragment moyen
léger spasme immédiat

1/1.000 : 2 fragments variés
spasme immédiat plus important
augmentation du tonus
augmentation légère de l'amplitude
puis retour progressif à la normale

2/1.000 : 3 fragments variés
spasme immédiat plus ou moins haut suivant les fragments
augmentation du tonus et de l'amplitude
action assez prolongée

3/1.000 : 1 fragment
même phénomène plus accentué
il semble que l'action soit proportionnelle aux quantités de Nor-Valine administrée

4/1.000 : 3 fragments moyens
même phénomène — un peu moins accentué — 2 fois
courbe en clocher, série de spasmes avec augmentation de l'amplitude — 1 fois

2) Associée — 14 expériences

Pilocarpine — 1/1000 — 0,25 cm³

action curative

2/1.000 : 1 fragment
aucune action spasmolytique
on note même un nouveau spasme avec augmentation de l'amplitude des mouvements

3/1.000 : 1 fragment
aucune action spasmolytique
sous l'action de la nor-valine, l'intestin se contracte et ne réagit plus

Acecoline — 1/500° — 0,20 cm³

action curative

3/1.000 : 1 fragment
pas d'action spasmolytique

action préventive

1/1.000 : 1 fragment
La Nor-Valine ne supprime ni atténue le spasme provoqué par l'acecoline
On note le phénomène décrit précédemment — sous son action augmentation du tonus et de l'amplitude

2/1.000 : 1 fragment de faible amplitude
même effet

Chlorure de Ba — au 1/100° — 0,25 cm³

action curative

2/1.000 : 1 fragment
aucune action spasmolytique
nouveau spasme — l'augmentation du tonus et de l'amplitude est maintenue

3/1.000 : 1 fragment
même phénomène
l'amplitude des mouvements est encore augmentée au moment de l'injection des 3 cm³ de nor-valine

action préventive

5/10.000 : 1 fragment
Le spasme provoqué par le Cl 2Ba est maintenu

1/1.000 : 1 fragment
aucune modification

2/1.000 : 2 fragments variés
La Nor-Valine conserve ses propriétés propres et n'atténue pas l'action du Cl 2Ba

3/1.000 : 1 fragment
même phénomène

4/1.000 : 2 fragments
aucune action spasmolytique

Pour la Nor-Valine seule, on constate une élévation de l'amplitude des mouvements et surtout de leur tonus. Ces effets paraissent constants et débutent dès les plus faibles doses, pour l'une et l'autre de ces propriétés. Il semble qu'il y ait une certaine proportionnalité entre les doses — et l'action produite.

Associée, la Nor-Valine n'a pas d'action spasmolytique, ses propriétés pharmacodynamiques se maintiennent et se manifestent.

INTESTINS ISOLES DE LAPIN

Dans cette série d'expériences, tous nos produits ont été essayés seuls sur l'intestin isolé de lapin.

La technique utilisée est la même que précédemment.

Valine — 5 %

1/1.000 : 1 fragment
aucune modification — les mouvements intestinaux restent réguliers

2/1.000 : 1 fragment
aucune action

3/1.000 : 1 fragment
aucun phénomène apparent

Nor-Valine — 5 %

1/1.000 : 2 fragments
dans un seul cas, augmentation du tonus

2/1.000 : 4 fragments variés
augmentation nette et progressive du tonus 2 fois

augmentation moins nette une fois
action peu décelable une fois
l'amplitude des mouvements semble inchangée

3/1.000 : 1 fragment de faible amplitude
aucune modification

Acide valérianique — 5 %

1/1.000 : **1 fragment**
pas d'action décelable

2 1.000 : 2 fragments
léger spasme au moment de l'injection
retour à la normale

3/1.000 : même phénomène — spasme immédiat

Acide gamma-amino-valérianique — 5 %

1/1.000 : 1 fragment
pas d'action nette

2/1.000 : 2 fragments
pas de modification

3/1.000 : 1 fragment
léger spasme immédiat — tracé normal

Iso-valérianate de soude — solution 10 % — neutre

1/1.000 : 1 fragment
aucune action

2/1.000 : 1 fragment
aucune action

3/1.000 : 1 fragment
léger spasme au moment de l'injection
rapide retour à la normale

4/1.000 : 2 fragments
légère augmentation de l'amplitude des mouvements

5/1.000 : 1 fragment
pas d'action bien précise

Aldéhyde Iso-Valérianique — 10 %

0,5/1.000 : 2 fragments
aucune action dans un cas
très légère action dépressive dans l'autre

0,75/1.000 : 2 fragments
baisse du tonus, avec diminution de l'amplitude
des mouvements dans les 2 cas

1/1.000 : 3 fragments
même phénomène plus marqué encore

1,5/1.000 : 2 fragments
chute très marquée du tonus — l'intestin ne bat plus

2/1.000 : 2 fragments
arrêt des mouvements dans un cas
arrêt des mouvements avec chute légère du tonus

Valérianate de Bornyle

0,5/1.000 : simplement légère diminution d'amplitude des mouvements

0,75/1.000 : la baisse d'amplitude est plus nette

1/1.000 : 2 fragments
— 1 fragment = diminution très nette de l'amplitude allant presque à l'arrêt total
— 1 fragment = chute légère du tonus et arrêt presque total des mouvements

1,5/1.000 : baisse énorme de l'amplitude sans chute de tonus

1,7/1.000 : la baisse d'amplitude va jusqu'à l'arrêt total des mouvements. Pas de chute du tonus.

2/1.000 l'amplitude et le tonus sont très touchés — 2 fragments = chute considérable du tonus accompagnée d'une diminution d'amplitude allant jusqu'à l'arrêt des mouvements Un fragment dont l'amplitude initiale était moins grande : chute nette mais plus petite.

2,5/1.000 : Le tonus baisse encore plus vite et l'arrêt des mouvements se produit plus tôt

Le Valérianate de Bornyle a une action très nette sur l'intestin de lapin. Ses effets sont fonction de la dose. A la différence des intestins de rat, c'est d'abord l'amplitude des mouvements pendulaires qui est touchée. On arrive à l'arrêté total des mouvements. D'autre part, on observe une chute considérable du tonus pour des doses plus fortes.

Conclusions :

De cette série se détachent encore l'aldéhyde isovalérianique et le bornyval, qui présentent des propriétés dépressives très marquées. Dès les plus faibles concentrations, on note un arrêt des mouvements avec chute du tonus.

Les autres corps n'ont pas d'action — seule la Norvaline entraîne une légère augmentation du tonus — son action est cependant assez inconsrante.

Quelques expériences ont été effectuées sur l'intestin isolé de lapin avec l'acide valérianique, le bornyval et l'acide gamma-amino-valérianique, afin de

rechercher les propriétés spasmolytiques de ces deux corps.

Les solutions utilisées sont à une concentration de 10 %.

Le spasme est provoqué par 2 cm^3 de Cl_2 Ba à 1 %, et la pilocarpine et l'acecoline pour le bornyval.

Acide valérianique — 10 %

action curative

8/1.000 : 2 fragments variés
chute progressive du tonus
action spasmolytique nette — mais assez prolongée même résultat dans les deux cas

9/1.000 : 1 fragment
l'action spasmolytique est encore plus nette et plus immédiate

10/1.000 : 1 fragment
même phénomène
la chute du tonus est légèrement moins rapide

Acide gamma-amino-valérianique

7/1.000 : 1 fragment
le spasme provoqué par le Cl 2Ba est maintenu
aucune action spasmolytique

8/1.000 : 1 fragment
même phénomène
baisse de l'amplitude des mouvements qui deviennent irréguliers et reprennent ensuite

Valérianate de Bornyle

Cl 2Ba — solution 1 %

a) curatif = 2 essais

2/1.000 : tonus ramené plus vite à la normale et même continue à descendre au-delà de sa ligne de base.

b) préventif = 2 fragments

2/1.000 : Le Cl 2Ba reste sans action
Inhibition totale du spasme

Pilocarpine — solution 1 °/°°

a) curatif — 2 fragments

2/1.000 : 1 fragment
légère action sur le spasme, mais une certaine contracture subsiste

: 1 fragment
chute plus nette du tonus, mais cependant plus lente que pour Cl 2Ba

b) préventif

2/1.000 : diminution considérable du spasme dû à la pilocarpine sans toutefois suppression complète comme pour Cl 2Ba

Acecoline — solution 2 °/°°

a) curatif

2/1.000 : légère chute du tonus de l'intestin spasmé

b) préventif

2/1.000 : aucune action

Le valérianate de bornyle se comporte donc comme un spassmolytique surtout vis-à-vis du chlorure de baryum.

Les résultats obtenus sur l'intestin isolé de lapin sont les mêmes que ceux enregistrés sur l'intestin isolé de rat blanc.

L'acide valérianique a des propriétés spasmolytiques plus ou moins nettes et immédiates suivant la dose administrée. Le valérianate de bornyle est aussi actif surtout sur le spasme musculaire.

L'acide gamma-amino-valérianique n'est pas spasmolytique.

3° - ACTION SUR L'AGITATION DE LA SOURIS BLANCHE

Pour essayer de déceler une action neuro-sédative de ces composés, nous nous sommes adressés à un petit animal assez sensible : la souris, et nous avons utilisé un appareillage simple réalisé par le Professeur DELPHAUT et H. GREGOIRE. (Il existe d'autres appareillages destinés à enregistrer l'agitation des petits animaux : rats ou souris, ils sont en général moins simples et guère plus précis). Il est formé essentiellement de deux éléments : une petite boite cylindrique en matière plastique percée de trous, dans laquelle est placé l'animal ; elle repose sur une balance de type pèse-lettres (force 100 g.) dont le bras de levier compensateur est relié par un fil avec un stylet mobile sur un axe et équilibré par un contre-poids (20 g.). Un cylindre enregistreur enregistre le mouvement du stylet. L'agitation de la souris se marque par des traits verticaux dont la hauteur est proportionnelle à son intensité.

Nous avons considéré comme unité de temps d'une expérience la durée d'enregistrement d'un tour de cylindre à vitesse lente (80'), cependant nous avons souvent effectué deux tours de cylindre. De nombreuses expériences dont le détail sera donné ailleurs ayant montré que l'intensité d'agitation normale d'une souris est très variable et que dans quelques cas, elle peut être minime, il nous a paru nécessaire d'utiliser un corps provoquant à coup sûr, par son administration, une agitation permanente.

Nous avons utilisé après de nombreux essais, le tartrate d'amphétamine dextrogyre (maxiton) et le chlorhydrate de cocaïne. Ces derniers corps ont été utilisés ainsi :

— maxiton, solution à 1 p. 1000 dans le soluté physiologique doses 1 et 0,5 mg. p. 100 g.

— chlorhydrate de cocaïne, solution à 1 p. 100 — dose : 5 mg. p. 100 g.

Les quantités de dérivés valérianiques injectées par la même voie ont été variables, nous les indiquerons à propos de chacun d'entre eux.

Voici le protocole-type d'expérimentation : la souris, mâle ou femelle non gravide, de poids compris entre 24 et 30 g. est pesée, puis reçoit la dose de produit par voie sous-cutanée. Elle est mise dans la boite et on inscrit pendant 1/4 d'heure ses mouvements, ensuite on arrête l'enregistrement, on sort l'animal qui reçoit la dose de substance agitante (nous soulignons qu'il ne s'agit pas de provoquer des convulsions), et on continue l'expérience comme plus haut jusqu'à la fin du tracé, on constate alors soit :

— l'absence d'agitation continue ;

— le retard à l'apparition de cette agitation, qui normalement est progressive et presque immédiate ;

— l'apparition normale de l'agitation.

Il n'est pas possible d'apprécier le degré de diminution de l'agitation provoquée, celle-ci variant d'un animal à l'autre, alors que son début paraît assez constant.

Signalons que nous avons toujours opéré dans des conditions d'éclairage, de bruit et de température (16° — 20°) égales.

Valérianate (solution à 10 p. 100).

a) maxiton à 1 p. 1000 — 1 mg. p. 100 g.
doses de valérianate p. 100 g. en cg : 10, 15, 20, 25, 30 à partir du 20 cg. le début de l'agitation paraît retardé par rapport au normal, mais à 30 cg une des deux souris essayées est morte — 21 expériences réalisées.

b) maxiton à 1 p. 1000 — 0,5 mg p. 100 g.
doses de valérianate : 20 et 25 cg p. 100 — pratiquement sans action bien nette — 10 expériences réalisées.
Une souris est morte à 25 cg.

c) cocaïne à 1 p. 100 — 5 mg p. 100 g.
doses de valérianate 20 et 25 cg p. 100 g.
retard irrégulier à l'agitation — à 25 cg une souris meurt — 6 expériences.

Isovalérianate (solution à 10 p. 100)

a) maxiton à 1 p. 1000 — 1 mg p. 100 g.
doses d'isovalérianate p. 100 g. en cg : 20, 25, 30, 35 à partir de 30 cg on constate une action affaiblissante marquée par la discontinuité de l'agitation, mais certains animaux sont paralysés de l'arrière-train par l'isovalérianate — 12 expériences effectuées.

b) maxiton à 1 p. 1000 — 0,50 mg p. 100 g.
doses de valérianate 20 et 25 cg. — pour ces dernières doses : retard au début de l'agitation — 6 expériences réalisées.

c) cocaïne à 1 p. 100 — 5 mg p. 100 g.
doses du produit 20 et 25 cg. L'agitation paraît un peu plus faible qu'au normal — un animal est entièrement calme (à 25 cg) mais il meurt à la fin de l'expérience — 6 essais.

Aldéhyde isovalérianique à 10 p. 100

a) maxiton à 1 p. 1000 — 1 mg p. 100 g.
doses d'isovalérianate en cg p. 100 g. : 10, 15, 20, 25, 30 à partir de 25 cg. : retard dans le début de l'agitation continue à 35 cg — 2 animaux sur 3 moururent en moins de deux jours après l'expérience — 16 essais.

b) maxiton à 1 p. 1000 — 0,5 mg p. 100 g.

doses d'isovalérianate : 20 et 25 cg p. 100 g. on constate un retard à l'apparition de l'agitation continue et dans certains cas, elle demeure discontinue durant toute l'expérience — 8 essais.

c) cocaïne à 1 p. 100 — 5 mg p. 100 g.
doses d'isovalérianate en cg p. 100 g. — 20 et 25 il semble que l'agitation soit plus faible et retardée dans son apparition — 6 expériences.

Valine (solutions à 5 ou 6 p. 100)

a) maxiton à 1 p. 1000 — 1 mg pour 100 g.
doses de valine : 15, 20, 25, 30 cg p. 100 g. pas d'action bien nette — 4 expériences réalisées.

b) maxiton à 1 p. 1000 — 0,5 mg p. 100 g.
doses de valine en cg p. 100 : 10, 15, 20, 25, 30 de l'ensemble des expériences, dès 25 cg. on constate un retard dans l'apparition de l'agitation qui dans quelques essais demeure discontinue et paraît affaiblie — 11 expériences effectuées.

c) cocaïne à 1 p. 100 — 5 mg p. 100 gr.
doses de valine : 20 et 25 cg p. 100 g.
léger retard à l'agitation. Les deux animaux ayant reçu 25 cg moururent dans la nuit — 5 expériences réalisées.

Acide gamma-amino-valérianique

a) maxiton à 1 p. 1000 — 1 mg p. 100 g.
doses de produits en cg. p. 100 g : 20, 25, 30 pas de modifications — 4 expériences réalisées

b) maxiton à 1 p. 1000 — 0,5 mg p. 100 g.
mêmes doses que plus haut — Pas de changement bien net — 8 essais.

c) cocaïne à 1 p. 100 — 5 mg p. 100 gr.
doses de produit : 20, 25, 30 cg p. 100 g.
légère action affaiblissante à partir de 25 cg mais l'animal est mort pour cette dose, de même celui ayant reçu 30 cg — 6 essais.

Valérianate de Bornyle

a) maxiton à 1 p. 100 — 1 mg p. 100 g.
doses de produit en cg p. 100 g. : 20, 25, 30.
pas de modifications notables — 8 expériences réalisées.

b) maxiton à 1 p. 1000 — 0,5 mg. p. 100 g.
doses de produit en cg. p. 100 g. : 30, 35 mg.
très légère action affaiblissante — un animal sur 2) ayant reçu 35 mg. p. 100 g. de produit est mort — 8 expériences.

c) cocaïne à 1 p. 100 — 5 mg p. 100 g.
doses de produit en cg p. 100 g. : 30
pas de modifications visibles.

Conclusions :

Nous avons résumé sous forme de tableau, l'interprétation des résultats. Nous ne nous dissimulons pas ce qu'une telle notation a d'imprécis. Il nous a paru que l'acide valérianique était le plus (irrégulièrement) actif, il paraît peu logique en effet que l'action soit meilleure pour des doses plus fortes de maxiton, c'est cependant ce que nous avons constaté et que nous rapportons ici.

Dans l'ensemble l'activité anti-agitante de ces dérivés est faible.

	Maxiton à 1 %		Cocaïne à 1 %
	1 mg. p. 100 g.	0,5 mg. p. 100 g.	5 mg. p. 100 g.
ac. valérianique	+	0	+
ac. iso-valérianique	0	+ -	+ -
valeraldéhyde	0	+ -	+
valine	0	+ -	0
nor-valine			0
acide gamma amino valerianique	0	0	0
valérianate de bornyle	0	0	0

4° - EXPERIENCES REALISÉES CHEZ LE CHIEN CHLORALOSE

Nous rapportons ici quelques expériences effectuées sur le chien chmoralosé avec :

— le valérianate et l'isovalérianate de soude
— l'aldéhyde iso-valérianique
— la valine
— l'acide γ amino-valérianique

Ces expériences sont assez différentes selon les produits utilisés. Ceux-ci ont été administrés (à l'exception de la voie rachidienne) par injections intrasaphène.

Les voici brièvement résumées :

1°) **Valérianate**

solution à 5 % doses 5 à 10 cg p.K. — pas d'action notable sur la pression carotidienne, les mouvements de l'intestin « in situ » et les mouvements respiratoires enregistrés selon les méthodes habituelles.

Pas de modifications sur l'excitabilité faradique totale du nerf vague ni sur les courbes d'hypertension adrenalinique.

A la dose de 2 cg p.K. pas de modification des réflexes sino-carotidiens.

Par une rachidienne basse (5 cg dans 1 ml) phénomènes d'irritation médullaire dûs probablement à l'alcalinité de la solution contraction de l'animal, accélération respiratoire fugace.

Pas de négativation du sciatique.

2°) **Isovalérianate**

solution à 10 % — doses 5 à 20 cg en une fois
Pas de modification dans l'excitation faradique du nerf vague dans l'hypertension adrénalinique et celle produite par occlusion des carotides. A doses fortes, on observe de l'accélération respiratoire et des spasmes intestinaux.

3°) **Aldéhyde isovalérianique**

émulsion à 10 % (dissolution préalable dans 1 ml d'alcool absolu) — doses 1 cg et 2 cg p.K.
Ce produit est toxique : trois animaux sont morts avec 2 cg. 2,5 cg p.K. et 5 cg p.K. La nocivité s'exerce à la fois sur le colon et la respiration : chute forte de la pression et arrêt respiratoire. A la dose de 1 cg. p.K. on constate une légère baisse de la tension et un arrêt transitoire des mouvements intestinaux.

Il est difficile de faire le pépart entre les modifications provoquées par le corps lui-même et celles dûes à la forme d'émulsions nécessairement choquantes.

4°) **Valine**

Solution à 5 % — doses 2,5 à 10 cg. p.K. en une fois
A partir de 5 cg. p.K. : légère chute de la pression d'accélération respiratoire. Pas de modifications notables à l'excitation faradique du vague, aux courbes d'adrenaline ou à la fermeture des carotides.

5°) **Acide γ amino-valérianique**

Solution à 10 % — toses 1 cg à 5 cg p.K. en une fois
On constate une baisse transitoire de la pression, une accélération respiratoire — A l'intestin « in situ » quelques petits troubles ; légers spasmes, arrêt, reprise plus ou moins rapide.

Peu de modifications dans l'excitabilité du vague intact ou dans les courbes d'hypertension adrenalinique.

Par voie rachidienne basse 10 cg. dans 1 ml par 2 fois : légère diminution respiratoire, pas de négativation du nerf sciatique.

6°) **Valerianate de bornyle**

émulsion à 10 % (dissolution préalable dans 1 ml. d'alcool absolu) — doses 2 cg à 5 cg en une fois.

Pas de modifications notables des courbes d'adrenaline et de l'excitabilité faradique du X pour des doses de 2 et 2,5 cg p.K.

La pression artérielle ne paraît pas touchée et les mouvements respiratoires sont accélérés. Pour 5 cg p.k. les mouvements intestinaux sont diminués en amplitude et en tonicité.

Voici quelques protocoles expérimentaux :

1°) **Valérianate** (4 expériences)

chien 6,700 K. chloralosé (0,12 p.K.), enregistrement par les procédés classiques de la pression carotidienne et des mouvements de l'intestin. Hauteur moyenne des courbes d'adrenaline (0,50 ml de la solution à 10^{-5} p.K.) 6,5 - 7 cm, seuil de l'excitabilité faradique du X droit : 11 - 12 cm. Injection intrasaphène de 5 cg p.K. de la solution de valérianate à 5 p. 100 :
elle provoque une très brève chute de pression et une diminution de l'amplitude des mouvements de l'intestin.
hauteur des courbes d'adrenaline : 8 - 8,5 cm.
seuil de l'excitabilité électrique : 12 - 13 cm.
même injection que précédemment (5 cg p.K.) pas de modifications à la pression ou à l'intestin.
adrenaline : 8 - 9.
excitabilité du X : 11 - 12 cm.

2°) **Isovalérianate** (3 expériences)

chien 9 K. chloralosé 0,12 p.K., enregistrement par les procédés classiques de la pression carotidienne, des mouvements respiratoires et intestinaux.
hauteurs moyenne des courbes d'adrenaline (0,6 ml de la solut. à 10^{-5} p.K.) : 4 cm.
seuil de l'excitabilité faradique du X droit : 13.
injection intrasaphène de 10 cg p.K. de la solution d'isovalérianate à 10 p. 100 — on constate une très fugace accélération respiratoire et une chute des mouvements intestinaux précédée dune légère accélération.
hauteur des courbes d'adrénaline : 4 cm.
excitabilité faradique du X : 13 cm.
injection intra-saphène de 15 cg p.K. d'isovalérianate : elle provoque un spasme fugace de lintestin suivi d'une reprise un peu ralentie et de l'accélération respiratoire.
adrenaline : 4,50 cm.
excitabilité du X : 13.
injection intra-saphène de 20 cg. P.K. d'isovalérianate : spasmes importants à l'intestin et forte accélération respiratoire
adrenaline : 4,50 cm.
excitabilité du X : 13.

3°) **Aldéhyde isovalérianique** (3 expériences).

chien 7,400 K. (chloralosé 0,12 p.K.) enregistrement de la pression carotidienne et de l'intestin « in situ ».
hauteur des courbes d'adrenaline (0,7 ml de la solut. à 10^{-5} p.K.) : 4 cm.

Injection intra-saphène de l'émulsion à 10 p. 100 (1 ml. d'alcool à 100° pour 100 ml) provoque une légère baisse de l'intestin et une très faible augmentation de la pression carotidienne.
hauteur moyenne des courbes d'adrenaline : 2,50 cm.
une nouvelle injection de 2,5 cg p.K. de valeraldehyde provoque la mort de l'animal.

chien 9,500 K. (chloralosé 0,12 p.K.) enregistrement par les procédés classiques de la pression carotidienne et des mouvements respiratoires et intestinaux.
Injection intra-saphène de 1 cg. p.K. de la solution de valeraldehyde — pas de modification à la pression carotidienne et aux mouvements respiratoires, baisse du tonus et diminution progressive des mouvements de l'intestin.
Injection intrasaphène de 2 cg. P.K. de la même solution : baisse transitoire et diminution des mouvements intestinaux.

4°) **Valine** (4 expériences)

chien 6 K. (chloralosé) — enregistrement de la pression carotidienne et des mouvements respiratoires.
hauteur moyenne des courbes d'adrénaline (0,50 ml de la solut. à 10 p.K.) : 3,50 cm.
seuil de l'excitabilité faradique du X (en cm) : 16 - 17.
hauteur du reflexe carotidien (fermeture des carotides 30") : 1,50 cm.
Injection de 5 cg p.K. de la solution de valine à 5 p. 100.
hauteur des courbes d'adrénaline : 5,50 cm.
fermeture des carotides : 1.50 cm.
excitabilité du X : 17 - 18.
Injection de 10 cg. p.K. de valine comme précédemment, elle provoque une accélération respiratoire notable et une chute fugace de la pression.
adrénaline : 5 cm.
excitabilité du X : 19.
réflexes sino-carotidiens : 1,50 cm.

chien 7 K. (chloralosé 0,12 p.K.) enregistrement de la pression carotidienne et des mouvements respiratoires et intestinaux.
Injection intrasaphène de 5 cg. p.K. de la solution à 5 p. 100 : pas de modifications notables.
Injection de 10 cg. p.K. accélération respiratoire et légère augmentation de l'amplitude intestinale.
Dernière injection de 12 cg. p.K. : comme plus haut.

5°) **Acide gamma-amino-valérianique** (4 expériences)

chien 11 K. (chloralosé) — enregistrements de la pression carotidienne et des mouvements de l'intestin.
Hauteur moyenne des courbes d'adrenaline 0,50 ml de la solut. à 10^{-5}.
excitabilité faradique liminaire du nerf vague : 17 cm.
Injection intrasaphène de 2 cg. p.K. de la solution à 10 p. 100 du produit : rien à la pression, à l'intestin : arrêt puis spasme et augmentation des mouvements.
Hauteur des courbes d'adrénaline.
Excitabilité du X : 15 cm.
Injection intrasaphène de 3 cg p.K. comme précédemment : mêmes actions à la pression et à l'intestin
Hauteur des courbes d'adrénaline.
seuil de l'excitabilité du X : 15.

Chien 8 K. (chloralosé) — enregistrement de la pression carotidienne des mouvements respiratoires et intestinaux.
Injection de 5 cg. p.K. de la solution à 10 p. 100 du produit — on constate : chute de la pression, puis rétablissement, un spasme, puis l'arrêt et la reprise plus forte des mouvements intestinaux, une brève accélération respiratoire suivie d'une augmentation de l'amplitude des mouvements.
Une deuxième injection de 5 cg. p.K. reproduit les mêmes phénomènes.

6°) **Valerianate de bornyle** (3 expériences).

chien 10 K. (chloralosé) — enregistrement de la pression carotidienne, des mouvements respiratoires et intestinaux.
Hauteur moyenne des courbes d'adrenaline (0,50 ml. p.K. de la solution à 10^{-5}) : 4,50 cm.
seuil de l'excitabilité faradique du X gauche : 18.
Injection intrasaphène de 2,5 cg p.K. de valerianate de bornyle.

Pas de modifications à la pression, légère diminution de l'intestin, accélération respiratoire.
Hauteur des courbes d'adrénaline : 4 cm.
Seuil de l'excitabilité faradique : 18.
Injection intra-saphène de 5 cg p.K. de valerianate de bornyle, baisse du tonus et diminution des mouvements intestinaux, peu de changements à la respiration ; bradycardie passagère à la pression.
Hauteur des courbes d'adrénaline : 3,50 cm — 4 cm.
Seuil de l'excitabilité du X : 15.

TROISIEME PARTIE

CONCLUSIONS

Nous résumons brièvement les résultats de chaque chapître.

1) Nous avons d'abord effectué les expériences de toxicité.

Nos produits ont été essayés :

a) sur les poissons ;
b) sur la souris blanche.

Dans le cas des poissons, le valérianate et l'isovalérianate non neutralisés paraissent les plus toxiques.

Dans le cas de la souris blanche,
les essais réalisés par la voie I.V. avec une solution de nos produits à 4 % montrent une très faible toxicité.

Par voie sous-cutanée, avec une solution à 5 %, la mortalité est aussi faible, sauf pour l'aldehyde valérianique et le bornyval qui paraissent plus toxiques.

La mortalité varie entre 5 et 25 % suivant la dose employée.

Il apparaît donc que les expériences de toxicité auxquelles nous nous sommes livrées tant sur le poisson que sur la souris blanche, n'ont donné que des résultats très approximatifs. Elles ont révélé la très faible nocivité de nos corps.

2) **Intestin isolé.**

Les expériences réalisées ont utilisé nos produits soit seuls — soit associés au Cl^2 BA

pilocarpine
et acecoline en action

curative et préventive.

Nous avons employé la technique classique et utilisé nos solutions au titre de 10 % sauf pour la valine dont le titre est de 4 et 5 %.

Voici le résultat de nos expériences :

— sur l'intestin isolé de rat blanc

— acide valérianique aux concentrations utilisées. Pas d'action dépressive sur le tonus et les mouvements, mais pouvoir antispasmodique et spasmolytique.

— acide isovalérianique — pas d'action spasmolytique ou antispasmodique.

— aldéhyde valérianique : chute du tonus et diminution de l'amplitude des mouvements pour la concentration de 1 p. 1000.

Action spasmolytique à partir de 0,50/1.000.

— valérianate de Bornyle : semble agir à peu près comme le précédent.

— sur l'intestin de lapin

résultats remblables — action dépressive dès 0,75/1000 pour la valéraldehyde et le bornyval.

— les composés aminés se sont révélés inactifs.

3) **Agitation de la souris.**

Pour étudier l'action neurosédative de nos produits, nous avons utilisé comme animal d'expérience la souris et un appareillage simple mis au point par M. le Professeur Delphaut et H. Grégoire.

Nous avons administré la dose de produit étudié par voie sous cutanée (ces doses allant de 10 à 30 ctg pour 100 g) et nous avons enregistré pendant 1/4 d'heure, les mouvements de la souris. L'animal reçoit ensuite la dose de substance agitante. Nous avons utilisé le tartrate d'amphédamine destrogyre (maxiton) en solution à 1/1000 aux doses de 1 mg. et 0,5 mg pour 100 g et le chlochydrate de cocaïne en solution à 1 % aux doses de 5 mg pour 100 g.

Nous avons poursuivi l'expérience en enregistrant les mouvements de la souris.

Nous avons pu constater l'inactivité des dérivés aminés et du valérianate de bornyle.

La très faible activité de l'acide valérianique et de la valeraldéhyde sur l'agitation produite par la cocaïne.

Pour le maxiton : la valine, l'aldéhyde valérianique et les acides valérianiques ont peut être une légère activité.

4) **Chien chloralosé.**

Pas d'action dans le domaine du S.N. végétatif, les autres modifications constatées sont banales. La valéraldehyde est toxique.

En définitive, en dehors de l'intestin isolé, ces corps ne présentent qu'une faible réactivité pharmacodynamique : les dérivés aminés étant plus particulièrement inactifs.

Peut-on rapprocher ces résultats de ce que l'on connaît de l'activité de la valériane ? Les travaux classiques de CIONGA, FAUCONNET, BOUCHARDY ont attribué à différents constituants ses propriétés calmantes et antispasmodiques. Plus récemment, GSTIRNER et KIND ont établi chez la souris un parallellisme entre la toxicité et la teneur des préparations galéniques (infusion, macération, teinture, extrait fluide) en acide alors que cela ne se vérifie pas pour l'essence. De toutes façons, il nous a paru que ce pouvoir est faible et difficilement mis en évidence. L'action antispasmodique de la valériane ne nous paraît pas devoir être encore rapportée à des principes définis.

Lu
Le Président du Jury:
J. DELPHAUT

Vu et approuvé
Pour le Doyen, l'Assesseur:
J. DELPHAUT

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 31 Octobre 1956

Le Recteur :
J. BLACHE

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'indiquerons ici que les thèses classiques concernant la valériane.

CIONGA. — Thèse doct. Sc. Nat., Paris, 1936.
FAUCONNET. — Thèse doct. Fac. Sc., Lausanne, 1946.
BOUCHARDY. — Thèse doct. Fac Sc., Genève, 1950.
GSTIRNER et KIND. — Bharmazie 1951, n° 2, p. 57 - 63.